

فصل اول:

کلیات

1-1 مقدمه:

بیماری کبد چرب غیر الکلی (Non alcoholic fatty liver disease) یک بیماری سلول‌های کبد انسان است که با توجه به افزایش شیوع بیماری‌های مرتبط با سندرم متابولیک، شیوع آن نیز افزایش یافته است. این موضوع آنچنان ارتباط قوی دارد که بیماری کبد چرب غیر الکلی را زیر مجموعه این سندرم می‌دانند. این موضوع از آن جهت حائز اهمیت است که در صورت عدم تشخیص این بیماری و عدم درمان آن می‌تواند به سمت سیروزی پیشرفت نماید که نتیجتاً تبعات ناگواری خواهد داشت. در واقع ماهیت بیماری و پاتولوژی آن دارای طیف گسترده‌ای می‌باشد و می‌تواند از استئوهپاتیت تا سیروز و حتی HCC را در بر گیرد.

همانطور که می‌دانید کبد یکی از اعضاء مهم بدن است که سم زدایی از داروها، دفع محصولات زاید ناشی از تخریب و نوسازی گلبول‌های قرمز خون به صورت صفرا، تولید عوامل انعقادی خون، ذخیره قند به صورت گلیکوژن و نیز تنظیم سوخت و ساز قند و چربی از مهمترین نقش‌های آن در بدن می‌باشد. البته نقش کبد را در جذب چربی و برخی ویتامین‌های مواد غذایی، دفاع در مقابل میکروب‌ها و سموم جذب شده از راه مواد غذایی را نیز نباید نادیده گرفت (1).

همراهی بیماری پر فشاری خون، افزایش چربی خون، چاقی و دیابت که همگی از اجزاء سندرم متابولیک می‌باشند با بیماری کبد چرب مشاهده شده است. به همین دلیل بعضی از محققین، بیماری کبد چرب را تظاهر کبدی بیماری مقاومت به انسولین یا همان سندرم متابولیک می‌دانند. مقاومت به انسولین عوارض سویی بر دستگاه‌های حیاتی بدن مانند قلب و عروق، کلیه‌ها، مغز، اعصاب محیطی و بالاخره کبد می‌گذارد. به عبارتی دیگر بیماری کبد چرب می‌تواند نشانه‌ای از مقاومت به انسولین باشد و به همین خاطر است که

تشخیص زود هنگام و درمان مناسب آن نه تنها از آسیب سلول‌های کبدی بلکه از عوارض مهم قلب و عروقی که مهمترین علت مرگ و میر بیماران مبتلا به کبد چرب است نیز جلوگیری خواهد کرد. خوشبختانه اکثر موارد بیماری کبد چرب با آزمایشات ساده کبدی در نمونه خون افراد و یا با انجام روش‌های تصویر برداری ساده مانند سونوگرافی کبد قابل تشخیص است. کاهش وزن و تنظیم میزان چربی خون بیماران در پیشگیری از پیشرفت آسیب کبدی موثر است.

بیماری کبد چرب برای اولین بار در سال 1980 توسط آقای دکتر لودویگ (Ludwig) و همکارانش شناسایی و معرفی شد. مشاهده شده بود که در گروهی از بیماران آسیب سلول‌های کبدی مشابه کسانی که الکل مصرف می‌کنند، اتفاق می‌افتد ولی در این بیماران سابقه‌ای از مصرف الکل وجود ندارد. در این بیماران شواهدی از سایر بیماری‌های سلول کبد نیز وجود نداشت. ولی در عوض مشاهده شد که 90٪ آنان چاق بوده و 25٪ آنان افزایش میزان چربی خون و 25٪ نیز بیماری دیابت دارند (1).

همه گیر شناسی

به نظر می‌رسد که بیماری کبد چرب شایعترین بیماری کبدی در دنیا است و میزان شیوع آن در جوامع مختلف از 2/8٪ تا 24٪ متفاوت است (2, 3). حساسیت تشخیصی بیماری کبد چرب با روش آزمایشگاهی بستگی به تعریف سطح طبیعی آنزیم‌های کبد در سرم دارد. در مطالعه‌ای که در ایران بر روی جمعیت عمومی انجام شد، مشاهده شده است که سطح طبیعی این آنزیم‌ها در سرم از سطح طبیعی ارائه شده توسط شرکت‌های سازنده ابزار اندازه‌گیری آزمایشگاهی پائین‌تر است و به نظر می‌رسد که میزان طبیعی آنزیم‌های کبدی براساس جنس و وزن باید به‌طور جداگانه تعیین و تفسیر شود. به عبارت دیگر با تغییر سطح طبیعی سرمی آنزیم‌های کبدی حساسیت روش‌های آزمایشگاهی در تشخیص بیماری تغییر می‌کند (4).

همچنین میزان شناسایی بیماری کبد چرب بر اساس حساسیت روش تصویربرداری به کار رفته متفاوت است؛ در نتیجه شیوع این بیماری نیز در مطالعات مختلف بر اساس روش تصویربرداری به کار رفته، متفاوت خواهد بود.

در مطالعه‌ای روی بالغین بالاتر از 18 سال در ژاپن، اروپای غربی و آمریکا میزان شیوع کبد چرب بر اساس یافته‌های سونوگرافی کبد حدود 20٪ بوده است. زمانی که از روش حساس «MRI» جهت تشخیص بیماری استفاده شود، شیوع بیماری در همین جمعیت به حدود 34٪ می‌رسد. شایان ذکر است که 80٪ افرادی که در «MRI» کبد چرب دارند، آزمایشات کبدی طبیعی دارند. این نکته نشان دهنده‌ی ضعف روش‌های آزمایشگاهی در تشخیص بیماری کبد چرب است. در صورتی که از روش‌های آزمایشگاهی جهت تشخیص بیماری کبد چرب استفاده شود، فقط 5 تا 8٪ بیماران قابل شناسایی خواهند بود. بنابراین روش‌های آزمایشگاهی به تنهایی آزمون مناسبی جهت شناسایی این بیماری نیستند (5).

بر اساس مطالعاتی که از روش نمونه‌برداری بافتی کبد جهت شناسایی بیماری در جامعه استفاده کرده اند، مشاهده شده است که شیوع بیماری کبد چرب حدود 34٪ و بیماری مزمن و برگشت ناپذیر کبدی (سیروز) ناشی از کبد چرب حدود 2٪ بوده است. حدود 10٪ بیماران مبتلا به کبد چرب در طول زمان به سمت سیروز پیشرفت می‌کنند.

میزان شیوع کبد چرب در جامعه با شیوع چاقی ارتباط دارد. با توجه به اطلاعات موجود، شیوع بیماری در مرد و زن یکسان است. افزایش شیوع بیماری در بعضی خانواده‌ها مشاهده شده است، اگر چه تاکنون در این بیماری هیچ شاخص ژنتیکی کشف نشده است. این بیماری شایعترین علت افزایش آنزیم‌های کبدی و نیز بیماری سیروز کبدی با علت ناشناخته می‌باشد. مطالعات در این زمینه در ایران محدود است، اگر چه در مطالعه‌ای که در استان گلستان در سال 1385 انجام شد، میزان بیماری کبد چرب 2٪ در جمعیت عمومی بالاتر از 18 سال گزارش شد (5).

با توجه به همه‌گیری چاقی در کشورهای شرقی به خاطر افزایش بی تحرکی و روی آوردن به رژیم‌های غذایی پرکالری به سبک جوامع غربی به نظر می‌رسد که در کشورمان شاهد این روند صعودی افزایش میزان چاقی و عوارض سوء ناشی از آن مانند افزایش میزان چربی خون، پرفشاری خون، عوارض قلبی عروقی و بالاخره بیماری کبد چرب باشیم (6). در گزارش وزارت بهداشت کشورمان در سال 1380، بیماری پیشرفته و غیر قابل برگشت کبدی یا همان سیروز سبب 1٪ مرگ و میر افراد بالاتر از 15 سال در ایران بوده است (7).

با توجه به اینکه کبد چرب نشانه‌ای از درگیری کبد در بیماری مقاومت به انسولین (سندرم متابولیک) است، مرگ و میر ناشی از آن به صورت افزایش مرگ و میر به علت عوارض قلبی عروقی است و آسیب سلول‌های کبدی روند بسیار کندی داشته و در صورت کنترل عوارض قلبی در انتها می‌تواند منجر به سیروز کبدی شود. به عبارتی دیگر به نظر می‌رسد که اکثر مبتلایان به کبد چرب قبل از ایجاد سیروز از عوارض قلبی و عروقی سندرم متابولیک فوت می‌کنند (8).

علائم بیماری

در اکثر موارد بیماری بدون علامت است و با مشاهده بالا بودن آنزیم‌های کبدی در آزمایش خون که به منظور بررسی‌های دوره ای سلامت انجام می‌شود و یا در سونوگرافی شکم که به علل دیگر انجام می‌شود، به صورت اتفاقی کشف می‌گردد. اگر چه بعضی بیماران به ندرت از درد مبهم قسمت بالا و راست شکم و یا احساس خستگی زودرس شکایت دارند (8).

معاینه بالینی

افزایش اندازه کبد در حدود 75٪ بیماران در معاینه بالینی قابل تشخیص است. علائم بیماری مزمن و پیشرفته کبدی مانند آنژیوم عنکبوتی (Spider angioma)، سرخی کف دست (Palmar Erythema)، مایع در شکم و بزرگی طحال در تعداد بسیار اندکی از بیماران که تشخیص در آنها به تاخیر افتاده است قابل مشاهده است (8).

علل

علل بیماری را می‌توان به دو گروه کلی تقسیم کرد. گروه اول داروها و سموم و گروه دوم اختلالات سوخت و ساز می‌باشند. علل احتمالی ایجاد کننده بیماری در جدول یک نشان داده شده‌اند.

جدول 1-1: علل مسبب کبد چرب غیر الکلی		
اختلالات متابولیک	فلزات	اعمال جراحی
دیابت چاقی افزایش چربی خون گرسنگی طولانی	فسفر ترکیبات اورانیوم ترکیبات تالیوم کرومات آنتی موان	برداشتن قسمت وسیعی از روده باریک میانبر زدن معده یا ژژونوم
داروها	بیماری های مادرزادی کبد	موارد متفرقه
متوتروکسات ال آسپارژیناز بلئومایسین تتراسیکلین آمیو دارون استروژن داروهای ضد ویروس ایدز هیدرازین تاموکسیفن	گالاکتوزمی بیماری های ذخیره گلیکوژن هوموسیستین اوری تیروزینمی بیماری ویلسون	سندرم رشد بیش از حد باکتری های روده کم خونی شدید تغذیه وریدی کامل بیماری التهابی روده لیپودیستروپی

چاقی از مهمترین بیماری‌های همراه با کبد چرب است. البته افزایش میزان چربی شکمی که با شاخص اندازه دور کمر به دور باسن (Waist to hip ratio) اندازه گیری می‌شود، نقش مهمتری از چاقی کل بدن در بیماری کبد چرب دارد (8).

افزایش چربی شکمی نشانه‌ای از مقاومت به انسولین و سندرم متابولیک می‌باشد. افزایش چربی خون از دیگر اجزاء سندرم متابولیک است که با بیماری کبد چرب ارتباط دارد و درمان مناسب افزایش چربی خون منجر به کاهش روند تخریب سلول‌های کبدی در بیماری کبد چرب می‌گردد.

مقاومت به انسولین که مقدمه‌ای در ایجاد بیماری قند (دیابت) است، اساس ایجاد سندرم متابولیک بوده و حتی قبل از بروز دیابت آشکار می‌تواند بر سلول‌های کبدی آثار سوء بگذارد. سندرم متابولیک مجموعه‌ای از بیماری‌های پرفشاری خون، افزایش چربی خون، چاقی و دیابت است. مطالعات اخیر حاکی از آن هستند که با افزایش تعداد بیماری‌های تشکیل دهنده‌ی این سندرم، شدت بیماری کبد چرب نیز افزایش می‌یابد. به عبارتی دیگر کبد چرب همان تظاهر کبدی سندرم متابولیک است (9).

فرایند ایجاد بیماری روند ایجاد بیماری کبد چرب، به دلیل کم بودن الگوهای حیوانی مناسب جهت مقایسه با کبد چرب انسان به خوبی شناخته شده نیست.

قابل قبول ترین فرضیه در سال 1998 توسط آقایان دی وجیمز (Day & James) به این صورت بیان شد که اولین اتفاق اختلال در سوخت و ساز اسیدهای چرب در کبد است، که تحت تاثیر یک یا چند محرک محیطی و یا ژنتیکی منجر به ایجاد التهاب و تخریب سلول کبدی و در نهایت ایجاد بافت جوشگاهی در کبد و سیروز می‌شود (10).

افزایش میزان چربی سلول‌های کبدی مهمترین یافته بافت شناسی است. در حالت طبیعی اسیدهای چرب از طریق جریان خون روده‌ها به کبد منتقل شده در آنجا توسط یکی از اعضاء مهم سلول‌های کبدی به نام

میتوکندری (Mitochondria) که منبع تولید انرژی سلولی هستند، تغییر یافته و به صورت فسفولیپید (Phospholipids) از کبد خارج می‌شوند. این روند تحت تأثیر هورمون‌ها و به خصوص انسولین تنظیم می‌شود. انباشته شدن چربی در سلول کبدی هنگامی اتفاق می‌افتد که روند تولید چربی‌ها افزایش یافته و ترشح آن‌ها از کبد مختل شود. این پدیده زمانی اتفاق می‌افتد که میزان چربی‌های ورودی به کبد افزایش یافته و یا به علت اختلال در میتوکندری‌ها روند تولید و ترشح فسفولیپیدها کاهش یابد.

مقاومت به انسولین به عنوان اولین عامل دخیل در روند فوق مورد مطالعه قرار گرفته است. (شکل شماره 2) افراد مبتلا به بیماری قند و یا چاقی دارای مقاومت به انسولین هستند که این خود باعث افزایش اسیدهای چرب موجود در کبد می‌شود. انباشته شدن این مواد در سلول کبدی مخرب می‌باشد و می‌تواند منجر به مرگ سلول کبدی شود (11).

با تضعیف عواملی که سبب خروج چربی از سلول‌های کبدی می‌شوند (اکسیداسیون و سوخت چربی) و غلبه عواملی که سبب افزایش ورود چربی به سلول کبدی می‌شوند (مقاومت به انسولین) انباشتگی چربی در داخل سلول‌های کبدی به وجود می‌آید.

سه عامل مهم در روند ایجاد بیماری کبد چرب شناخته شده اند که شامل اسیدهای چرب، واسطه‌های شیمیایی به نام‌های «عامل نکروزدهنده تومور- α » ($\text{TNF}\alpha$) و «آدیپونکتین» (Adiponectin) می‌باشند. اسیدهای چرب به طور طبیعی بین بافت چربی و سلول‌های کبدی مبادله می‌شوند. واسطه‌های شیمیایی ذکرشده نیز در بافت چربی و کبد وجود دارند.

«آدیپونکتین» با جلوگیری از ورود اسیدهای چرب به داخل سلول‌های کبدی و افزایش سوخت و ساز چربی در داخل سلول‌های کبدی از تجمع چربی در کبد جلوگیری می‌کند. این واسطه شیمیایی یک عامل مهم حساس کننده کبد به اثر انسولین می‌باشد. «تی ان اف آلفا» واسطه شیمیایی دیگری است که اثر مخالف

اثر واسطه شیمیایی اول یا همان «آدیپونکتین» را داشته و سبب افزایش تجمع چربی در کبد و ایجاد مقاومت به انسولین می‌شود.

با افزایش اثر «عامل نکروزدهنده تومور- α » نسبت به «آدیپونکتین» نه تنها انباشتگی چربی در کبد بوجود می‌آید بلکه این افزایش سبب تولید مواد سمی (رادیکال‌های اکسیژن) در میتوکندری‌ها می‌شود که در نهایت منجر به ایجاد التهاب، مقاومت به انسولین و مرگ سلول کبدی می‌شود. انباشتگی چربی در سلول کبدی با ایجاد یک سری واسطه‌های شیمیایی سبب تولید واسطه‌های التهابی از جمله «اینتروکین 6» میکروب‌های روده ای علاوه بر تنظیم جذب چربی‌ها از دستگاه گوارش، در تولید اسیدهای چرب در کبد نیز نقش دارند. مشاهده شده که میکروب‌های روده ای در برخی افراد لاغر می‌توانند سبب افزایش تجمع اسیدهای چرب در کبد شده و باعث ایجاد واسطه‌های شیمیایی التهاب مانند «اینتروکین 6» و «عامل نکروزدهنده تومور- α » شوند. در حال حاضر عقیده بر این است که پیشرفت بیماری کبد چرب به سمت سیروز بر اساس شدت تولید واسطه‌های شیمیایی التهاب و روند التهاب در سلول کبدی تعیین می‌شود (11).

البته در این مسیر واسطه‌های شیمیایی متعدد دیگری نیز نقش دارند که تاکنون شناخته نشده‌اند. به همین دلیل است که در بعضی بیماران علیرغم چربی فراوان کبد، پیشرفت به سمت سیروز بسیار کند بوده، در حالی که در بعضی بیماران با مختصری تجمع چربی در کبد التهاب شدید ایجاد شده و سیر بیماری به سمت سیروز سریع است. در این میان نقش واسطه‌هایی مانند «لپتین» (Leptin)، «آنژیوتانسین» (Angiotensin) و «نوراپی نفرین» (Norepinephrine) که سبب افزایش تکثیر سلول‌های تولید کننده بافت جوشگاهی می‌شوند، نیاز به مطالعات بیشتری دارد. این واسطه‌های شیمیایی بر خلاف «آدیپونکتین» عمل کرده و با افزایش بافت جوشگاهی به دنبال تخریب سلول‌های کبدی سبب سیر سریعتر بیماری به سوی بیماری مزمن و غیر قابل برگشت کبدی یا همان سیروز می‌شوند (11).

سیر بیماری

در اکثر موارد بیماری دارای سیر آهسته و خوش خیم می‌باشد. در صورت عدم وجود التهاب و مرگ سلول‌های کبدی در نمونه‌های بافت شناسی پیش آگهی بیماری خوب است.

اگر چه باید در نظر داشت که در گروه اندکی از بیماران که التهاب سلول کبدی و تخریب بافتی و به دنبال آن جایگزینی بافت جوشگاهی (فیروز) وجود دارد، ممکن است بیمار به سمت بیماری پیشرفته و مزمن کبدی (سیروز) و حتی بدخیمی سلول کبدی منتهی شود (12). در یک مطالعه میزان پیشرفت آسیب کبدی در 32 تا 50٪ بیماران و سیروز در 20٪ بیماران گزارش شد (13-16).

در حال حاضر نمونه بافت شناسی کبد بهترین معیار جهت بررسی سیر و شدت درگیری کبد می‌باشد. به طوری که هر چه میزان التهاب و وسعت درگیری سلول کبدی بیشتر باشد سیر بیماری سریعتر خواهد بود (17).

بیماری کبد چرب احتمالاً شایعترین علت سیروز با علت ناشناخته می‌باشد (18). در مطالعه‌ای که جهت مقایسه عوارض سیروز و ایجاد بدخیمی سلول کبدی بین بیماران سیروزی به علت ویروس هپاتیت C و کبد چرب انجام شد، مشاهده گردید که مرگ و میرو عوارض ناشی از سیروز در هر 2 گروه از بیماران مشابه بوده ولی میزان ابتلاء به بدخیمی سلول کبدی در مبتلایان به سیروز ناشی از کبد چرب از مبتلایان به سیروز از هپاتیت C کمتر است (19).

همان طور که قبلاً اشاره شد در حال حاضر نمونه بافت شناسی کبد بهترین معیار جهت بررسی میزان و شدت آسیب کبدی و نیز تعیین پیش آگهی و سیر بیماری می‌باشد.

هم اکنون مطالعه بر روی معیارهای بالینی و آزمایشگاهی غیرتهاجمی جهت بررسی پیش آگهی مورد توجه قرار گرفته است، چرا که انجام نمونه برداری کبد روشی تهاجمی بوده و در مواردی نیز عوارض از آن گزارش شده است.

سن بالاتر از 50 سال، چاقی، بیماری قند و پرفشاری خون از معیارهای بالینی نشانه شدت بیماری کبد چرب می باشند (20-23).

افزایش آنزیم‌های کبدی بیش از 2 برابر حد طبیعی و میزان «تری گلیسیرید» خون بیش از 250 میلی گرم دردسی لیتر نیز از معیارهای آزمایشگاهی نشانه شدت بیماری کبد چرب می باشند.

روشهای تشخیص

1) روشهای آزمایشگاهی

آنزیمهای کبدی (آسپاراتات آمینوترانسفراز و آلانین آمینوترانسفراز) در سلول کبدی موجود بوده و با تخریب سلول کبدی در سرم بیماران وارد می شوند. افزایش آنها نشانه تخریب سلول کبدی است (5).

افزایش میزان آنزیمهای کبدی با شدت بیماری ارتباط مستقیم نداشته و در 50٪ مبتلایان به کبد چرب مشاهده می شود. این افزایش در مراحل پیشرفته بیماری به 80٪ می رسد.

«آلانین آمینوترا نسفراز» و «آسپاراتات آمینوترا نسفراز» مهمترین آنزیمهای کبدی بوده که در این بیماری افزایش می یابند (5).

در بیماری کبد چرب برخلاف اختلال کبد ناشی از مصرف الکل افزایش میزان «آلانین آمینوترا نسفراز» از «آسپاراتات آمینوترا نسفراز» بیشتر است و فقط در مراحل پیشرفته بیماری کبد چرب (سیروز) است که غلبه افزایش میزان «آسپاراتات آمینوترا نسفراز» بر «آلانین آمینوترا نسفراز» دیده می شود.

افزایش آنزیمهای کبدی فوق در اکثر موارد بین 1/5 تا 2 برابر حد طبیعی می باشد. افزایش بسیار بالای آنزیمهای کبدی (بیش از 10 برابر حد طبیعی سرم) در بیماری کبد چرب بسیار نادر بوده و احتمال بیماریهای کبدی دیگر را مطرح می سازد.

افزایش میزان «گاماگلوتامیل ترانس پپتیداز» (Gamma Glutamyl Transpeptidase) سرم که از آنزیمهای مترشحه از کبد است در بیماری کبد چرب غیر الکلی مانند کبد چرب الکلی دیده می شود و نشانه مقاومت به انسولین است.

میزان بیلی روبین (Bilirubin)، آلبومین (Albumin)، زمان پروترومبین (Protrombin Time) و پلاکت‌های خون که نشانه عملکرد سلول کبدی می‌باشند، در مراحل ابتدایی بیماری طبیعی بوده و اختلال در آنها احتمال سیروز را مطرح می‌کند.

بیلی روبین از مواد زائد خون می‌باشد که توسط کبد از تخریب گلبول‌های قرمز پیر خون ساخته شده و پس از سم زدایی توسط کبد از صفرا و ادرار دفع می‌شود. افزایش میزان بیلی روبین شاخصی از بیماری کبد است.

آلبومین یک پروتئین است که توسط کبد ساخته شده و مسئولیت برقراری تعادل فشارهای اسمزی خارج سلول‌های بدن را به عهده دارد. با کاهش آلبومین سرم، احتباس آب به صورت تورم در اندام‌ها و شکم به وجود می‌آید.

پروترومبین از عوامل انعقادی خون می‌باشد که توسط کبد ساخته می‌شود و کاهش آن سبب افزایش استعداد به خونریزی در بدن می‌گردد.

سایر شاخص‌های آزمایشگاهی عملکرد کبد در مراحل ابتدایی کبد چرب طبیعی بوده و فقط در مراحل پیشرفته (سیروز) مختل می‌شوند. البته ممکن است بیمارانی دارای بیماری پیشرفته کبدی به شکل سیروز باشند ولی آنزیم‌های کبدی در آنها طبیعی باشد.

در بیماری کبد چرب شاخص‌های ویروس هپاتیت B و C منفی است (5). البته همزمانی بیماری کبد چرب با هپاتیت C وجود داشته و همزمان بودن این دو بیماری سبب تسریع روند آسیب کبدی نسبت به وقتی است که این بیماری‌ها هر کدام به تنهایی وجود داشته باشند.

افزایش میزان چربی‌های خون به صورت افزایش میزان «تری گلیسیرید» (Triglyceride)، «کلسترول» و به خصوص جزء «ال دی ال کلسترول» (Low Density Lipoprotein) و نیز افزایش قند خون در بیماری کبد چرب مشاهده می‌شود که همگی دلیلی بر وجود سندرم متابولیک می‌باشند.

میزان آهن سرم نیز در مراحل پیشرفته بیماری می‌تواند بالا باشد که نشانه شدت بیماری کبد است. افزایش «فریتین» (Feritin) که نشانه ذخایر آهن بدن است در نیمی از موارد کبد چرب دیده می‌شود و در واقع نشانه ای از مقاومت به انسولین می‌باشد (24).

از شاخص‌های سرمی جدید که احتمالاً بیان‌کننده شدت بیماری نیز می‌باشند، می‌توان از «تی ان اف آلفا» و «ایترلوکین 6» نام برد.

مجدداً تأکید می‌کنیم که یافته‌های آزمایشگاهی و بالینی نشانه شدت بیماری کبد چرب نبوده و فقط بررسی بافت شناسی کبد است که می‌تواند تعیین‌کننده شدت و پیش‌آگهی باشد (24).

2) روش‌های تصویربرداری

سونوگرافی از کبد متداول‌ترین روش تشخیصی بوده که غیرتهاجمی، نسبتاً ارزان و در دسترس است. نمای بافت کبد در این بیماری در خشان‌تر و به اصطلاح پرتو شناسی «Echogen» تر از سایر مناطق بافت کبدی خواهد بود.

سی تی اسکن (CT scan) از کبد روش تشخیصی دیگری است که نسبت به سونوگرافی گران‌تر بوده و در این روش به جای امواج ماورای صوت از پرتو ایکس استفاده می‌شود. در یک مطالعه حساسیت این روش در شناسایی کبد چرب کمتر از سونوگرافی گزارش شده است (25).

«ام آر آی» روش تصویربرداری دیگری است که استفاده از آن جهت تشخیص بیماری کبد چرب رفته رفته افزایش می‌یابد. اگرچه در حال حاضر کاربرد آن جهت تشخیص کبد چرب به دلیل گران بودن متداول نیست.

هیچکدام از روش‌های تصویربرداری فوق نشان‌دهنده شدت بیماری کبد چرب نمی‌باشند و قطعاً نمی‌توانند جایگزین نمونه بافت شناسی کبد جهت تعیین شدت و پیش‌آگهی بیماری باشند (25).

3) روشهای بافت شناسی

نمونه برداری از کبد دقیق ترین روش ارزیابی میزان و وسعت آسیب کبدی در افراد با تاریخچه یا معاینه بالینی مشکوک به کبد چرب می باشد.

این روش سبب تشخیص درست و کنار گذاشتن تشخیص های افتراقی شده و همزمان می توان از آن به عنوان معیاری از شدت بیماری استفاده کرد.

نمونه بافتی کبد اطلاعات زیادی در مورد روند پیشرفت بیماری و پیش آگهی نیز می دهد و می توان نوع درمان مناسب را بر اساس یافته های آن تعیین کرد.

باز هم تاکید می کنیم که در حال حاضر هیچکدام از معیارهای سرمی و تصویر برداری قابلیت ارزیابی وضعیت کبد را به خوبی روش بافت شناسی کبد ندارند.

تشخیص و تشخیص های افتراقی

تشخیص بیماری کبد چرب براساس شواهد بالینی و بافت شناسی کبد است. مجموعه ای از علایم بالینی، تاریخچه بیمار، بررسی خون و روش های پرتو شناسی به منظور رد کردن تشخیص های افتراقی ضروری به نظر می رسد. وجود یافته های پرتو نگاری به تأکید تشخیص کمک می کند ولی عدم رؤیت یافته های بیماری در روش های پرتو نگاری رد کننده بیماری نمی باشد. همان طور که پیشتر نیز اشاره شد بررسی نمونه بافت شناسی کبد روش مطمئنی جهت تشخیص و تعیین شدت درگیری کبد و پیش آگهی بیماری است.

شایان ذکر است که مهمترین تشخیص افتراقی بیماری کبد چرب، اختلال کبد ناشی از الکل می باشد. بیماری کبد چرب وقتی اطلاق می شود که میزان مصرف الکل کمتر از 20 گرم در روز باشد.

در بیماری کبد چرب شاخص های سرمی هپاتیت ویروسی B و C و نیز سایر ویروس ها منفی بوده و شواهد سرمی بیماری هپاتیت خود ایمنی (Auto immune hepatitis) نیز وجود ندارد (5).

درمان

تا شناخت بهترین روش درمان بیماری مسیر طولانی در پیش است. مطالعات محدودی در این زمینه انجام شده است. براساس اطلاعات موجود اساس درمان برپایه کاهش وزن، حذف داروها و سموم احتمالی و نیز کنترل دیابت و چربی خون بیماران می باشد.

درمان های غیردارویی

مطالعات متعدد بر روی بالغین و بچه ها نشان دهنده اثر تغذیه و ورزش در روند بیماری بوده است (26-28). در بین درمان های کنونی کاهش وزن و رسیدن به وزن ایده آل موثرترین درمان بیماری کبد چرب می باشد. کاهش وزن سریع به خصوص پس از جراحی های انجام شده به منظور درمان چاقی سبب تشدید بیماری کبد چرب می شود (29).

مشاوره و آموزش بیماران

جهت رسیدن به وزن ایده آل و تنظیم سرعت کاهش وزن، مشاوره با متخصص تغذیه همراه با یک برنامه ریزی و پیگیری دقیق منطقی به نظر می رسد. چراکه رژیم های غیر علمی نه تنها موثر نبوده بلکه صدمات جبران ناپذیری در مبتلایان به کبد چرب ایجاد می کنند.

استفاده از داروهای مختلف به منظور کاهش وزن در مجموع رضایت بخش نبوده و با عوارض همراه است. یکی از این داروها «Orlistat» می باشد که مهار کننده آنزیم هضم کننده چربی مترشحه از لوزالمعده و معده بوده و از جذب چربی ها که منبع غنی تولید انرژی می باشند، جلوگیری می کند. از عوارض این دارو ایجاد نفخ می باشد که به علت تولید گاز ناشی از مصرف چربی های جذب نشده در روده توسط باکتری های روده است (29).

رژیم غذایی

جهت رسیدن به وزن ایده آل محدود کردن کالری دریافتی یا همان محدودیت کالری رژیم غذایی موثرترین روش می‌باشد. استفاده از رژیم کم کالری با توجه به میزان کاهش وزن و استفاده درست از ویتامین‌ها و پروتئین‌ها در رژیم‌های غذایی بسیار مفید بوده و تارسیدن به وزن ایده آل باید ادامه یابد.

آنچه بیماران باید توجه داشته باشند این است که پس از رسیدن به وزن ایده آل باید با ورزش و رژیم غذایی مناسب، آن را حفظ کنند. چرا که در صورت عدم توجه و افزایش میزان دریافت کالری (پرخوری) مجدداً در معرض عوارض بیماری کبد چرب قرار خواهند گرفت.

یکی از روش‌های بسیار مناسب ورزش است که عمدتاً از طریق کنترل اشتها سبب حفظ وزن ایده آل می‌شود. نقش ورزش در کاهش وزن کم اهمیت بوده و نقش اصلی آن در حفظ وزن ایده آل است. به نظر می‌رسد پس از رسیدن به وزن ایده آل با رژیم غذایی درست، ورزش می‌تواند وزن مناسب را حفظ نماید.

جراحی با روش‌های متعدد فقط در بیماران مبتلا به چاقی کشنده که به درمان طبی پاسخ نمی‌دهند توصیه می‌شود. اعمال جراحی در بهترین شرایط نیز دارای عوارض بوده و به عنوان آخرین خط درمان چاقی و فقط در بعضی افراد قابل توصیه است (29).

مواد آنتی اکسیدان (Antioxidants)

مطالعات اخیر نشان داده‌اند که مواد «Antioxidants» مانند ویتامین E و C و «Betain» می‌توانند در انسان از پیشرفت بیماری کبد چرب جلوگیری کنند. این مواد با کاهش اثر مواد «اکسیدان» که در روند بیماری در سلول کبدی تولید می‌شوند، اثر درمانی خود را ایفا می‌کنند.

اثر درمانی ویتامین E که یک آنتی اکسیدان قوی و نسبتاً ارزان است در بیماری کبد چرب در بالغین و کودکان تأیید شده است (30-32).

در تمام این مطالعات ویتامین E تحمل شده و با بهبود میزان آنزیم‌های کبدی، یافته‌های سونوگرافیک و همچنین بافت شناسی کبد همراه بوده است.

هم‌اکنون گروه بزرگی از مواد آنتی اکسیدان مانند «ان استیل سیستین» (N acetyl cystein) و «سوپراکسیددسموتاز» (Super oxide dismutase) در مراحل ابتدایی تحقیقاتی به منظور استفاده در کبد چرب نمونه‌های انسانی می‌باشند (30).

داروهای حساس کننده به انسولین

همان‌طور که پیشتر اشاره شده مقاومت به انسولین که اساس بیماری زایی در سندرم متابولیک است از فرآیندهای اصلی آسیب سلول کبدی در بیماری کبد چرب می باشد. به نظر می‌رسد با افزایش حساسیت به انسولین و از بین بردن مقاومت به آن با درمان‌های دارویی می توان به نتایج درمانی مطلوبی در بیماری کبد چرب رسید.

در یک مطالعه که بر روی موش آزمایشگاهی چاق انجام شده، متفورمین (Metformin) توانسته است با کاهش مقاومت به انسولین سبب کاهش چربی در سلول کبدی شود (33). اگرچه این مطالعات در انسان تاکنون به نتایج مطلوبی نرسیده است (34).

«تiazolidinediones» (Thiazolidinediones) از دیگر داروهای حساس کننده سلول کبدی به انسولین است. در مطالعه ای که بر روی پیوگلیتازون (Pioglitazone) انجام شده، مشاهده شده است که این داروها با کاهش مقاومت به انسولین سبب بهبود شاخص‌های آزمایشگاهی و بافت شناسی مبتلایان به کبد

چرب شده اند (35, 36). البته گزارشات بسیار محدودی از عوارض کبدی این دسته داروها و به خصوص نسل اول این داروها مانند تروگلیتازون (Troglitazone) وجود دارد (37).

داروهای پایین آورنده چربی خون

داروی جم فیبروزیل (Gemfibrozil) که از داروهای پایین آورنده چربی خون می باشد سبب بهبود علائم آزمایشگاهی مبتلایان به کبد چرب شده است (38). اگرچه در این مطالعه اثرات مفید بافت شناسی مشاهده نشد.

استاتینها (Statins) از دیگر داروهای پائین آورنده چربی خون و به خصوص میزان کلسترول می باشند که آنان نیز سبب بهبود علائم آزمایشگاهی شده اند (39).

اورزوداکسی کولیک اسید (Ursodeoxy cholic) که یک محافظت کننده سلولهای کبدی است در مطالعات اخیر چندان مفید نبوده است (40).

پیوند کبد

در مبتلایانی که دیر مراجعه کرده اند و تحت درمان مناسب دارویی و پیگیریهای دوره ای قرار نگرفته اند و میزان آسیب کبدی آنان به مرحله پیشرفته و غیر قابل برگشت کبد (سیروز) رسیده است، پیوند کبد به عنوان آخرین خط درمانی محسوب می شود.

بیماری کبد چرب بعد از پیوند نیز می تواند در کبد پیوندی ایجاد شود.

مهمترین علل عود آن در کبد پیوندی وجود اجزای سندروم متابولیک به صورت افزایش چربی خون، مقاومت به انسولین، چاقی و دیابت می باشد.

پیگیری و مراقبت های دوره ای

پس از تشخیص بیماری کبد چرب اولین قدم درمانی رسیدن به وزن ایده آل و سپس حفظ آن با انجام فعالیت بدنی مرتب و مستمر است. در بیماران مبتلا به دیابت کنترل دقیق قند خون از اهمیت بالایی

برخوردار است. در افراد با افزایش چربی خون، تنظیم آن با رژیم غذایی، ورزش و بالاخره درمان دارویی توصیه می‌شود.

در تمام بیماران مصرف آنتی اکسیدان‌های طبیعی مانند انواع میوه‌جات و یا ویتامین E و C تحت نظر پزشک موثر بوده و در آخر با شناخته شدن عوامل جدید دخیل در بیماری کبد چرب، درمان‌ها براساس کنترل این عوامل استوار خواهد بود.

در مبتلایان به کبد چرب خفیف، پیگیری دوره‌ای به صورت بررسی آنزیم‌های کبدی هر 2 تا 3 ماه یکبار توصیه می‌شود. در این موارد عموماً نیاز به نمونه برداری کبد نمی‌باشد، مگر اینکه بیمار از پزشک معالج بخواهد تاجهت بررسی دقیق میزان آسیب کبدی نمونه برداری از کبد انجام شود.

در مبتلایان به کبد چرب متوسط تا شدید که سن بالاتر از 50 سال داشته، چاق هستند، دیابت یا فشارخون دارند و نیز در کسانی که افزایش میزان «آسپارتات آمینوترانسفراز» آنان از میزان «آلانین آمینوترا نسفراز» بیشتر است و یا میزان این 2 آنزیم بیشتر از 2 برابر حد طبیعی است به منظور شناسایی وسعت درگیری کبد نمونه برداری کبد توصیه شده ولی به نظر می‌رسد که بررسی آنزیم‌های کبدی با فواصل نزدیک‌تر یک تا 2 ماه یکبار کافی باشد. اگرچه تا به حال در این زمینه دستوالعمل خاصی از سوی محققین این رشته ارائه نشده است.

پیشگیری

جهت پیشگیری از این بیماری حفظ وزن ایده آل و کنترل چربی و قند خون و نیز سایر اجزاء سندرم متابولیک توصیه می‌شود. در افراد در معرض خطر آزمایشات دوره‌ای خون جهت بررسی آنزیم‌های کبدی، چربی و قند توصیه می‌شود تا با تشخیص و درمان زودرس از پیشرفت بیماری جلوگیری شود.

عوارض

همان طور که قبلاً اشاره شد اکثر عوارض بیماری کبد چرب ناشی از اثرات سندرم متابولیک و مقاومت به انسولین بر روی اعضاء حیاتی بدن مانند سیستم قلب و عروق و سیستم اعصاب می باشد . مهمترین علت مرگ و میر در این بیماری نیز ناشی از عوارض قلبی عروقی است.

در صورت کنترل عوارض قلبی و عروقی، سیر بیماری کبد به سوی ازمان ادامه پیدا کرده و تغییرات غیر قابل برگشت بافت کبد (سیروز) به وجود آمده، که در این مرحله درمان بسیار گران و مشکل خواهد بود. (پیوند کبد) حدود 30 تا 40٪ بیماران مبتلا به التهاب کبد در کبد چرب به سمت تغییرات غیر قابل برگشت فیروز کبدی و حدود 10 تا 15٪ به سمت مراحل پیشرفته تر آسیب کبدی که همان سیروز است منتهی می شوند.

چاقی، بیماری دیابت و سن بالا از عوامل بسیار مهم در پیشرفت بیماری کبد چرب به سمت سیروز می باشند. در مرحله ای که بیماری به سیروز رسیده باشد، علائمی نظیر خونریزی گوارشی، اغمای کبدی، تورم شکم ناشی از احتباس مایع و بدخیمی سلول کبدی دیده می شود.

یکی از عوارض نادر بیماری کبد چرب در مرحله سیروز ایجاد سرطان سلول کبدی می باشد. بدیهی است با کنترل بیماری و عدم ایجاد سیروز این عارضه قابل پیشگیری است. اگرچه مطالعات بیشتر در خصوص اینکه چه گروهی از مبتلایان به کبد چرب مستعد ابتلاء به سرطان سلول کبدی می باشند، ضروری به نظر می رسد. جهت شناسایی زودرس بدخیمی کبد در مبتلایان به سیروز ناشی از کبد چرب علاوه بر معاینات دوره ای، انجام سونوگرافی کبد و بررسی میزان یک شاخص سرطان کبدی به نام آلفا فیتو پروتئین (α FP) توصیه می شود.

بیان مسئله

کبد چرب غیر الکلی (NAFLD) مهمترین بیماری کبدی در کشورهای غربی است و شایعترین علت بالا بودن میزان آنزیمهای کبدی در بزرگسالان بخصوص در امریکا و اروپای غربی میباشد (41) که میتواند از یک کبد چرب ساده تا NASH و حتی فیروز و سیروز تغییر پیدا کند (42). در برخی از بیماران نیز منجر به سرطان کبد (43) و حتی انجام عمل پیوند کبد نیز می شود (44). NASH در 1/4 موارد ابتدا به NAFLD اتفاق می افتد (45). در مطالعات انجام شده نشان داده شده است که 41٪ بیماران NASH به فیروز کبدی تبدیل شده اند که 5/4٪ از بیماران به مرحله ی END STAGE رسیده اند (46). میزان شیوع NASH با افزایش چاقی و دیابت تیپ 2 افزایش پیدا می کند (47). مکانیسم پیشرفت بیماری به سمت NASH مبهم است اما ممکن است استرس های اکسیداتیو - دیسفانکشن میتوکندریال - سایتوکین های نا به جا - اسیدهای چرب ناشی از لیپوتوکسیسیته و رشد بیش از حد باکتری های روده مؤثر باشند (48). درمانهای دارویی با داروهای حساس به انسولین (37) و سم زداها انجام می گیرد (30, 49) و تحت تاثیر دیابت - چاقی و دیس لیپیدمی می باشد (50). تجویز داروی (UDCA) Ursodeoxycholic acid باعث بهبودی شرایط بیماران مزمن کبدی می شود (51).

UDCA: 7 بتا هیدروکسی ایمر کنو داکسیکولیک اسید است (52) که به عنوان اسید صفراوی ثانویه توسط فعالیت باکتری های روده ای تولید میگردد و در درمان سنگ صفراوی کلسترولی و primary billiarycyrosis (PBC) مشاهده شده است (53). UDCA پس از جذب با گلايسين و تورين کنژوگه می شود و توسط اسیدهای صفراوی آندوژنی در بدن به گردش در می آید (54, 55).

UDCA با کاهش جذب مولکولی کلسترول در روده ها آن را می شکند و به شکل micelles درمی آورد. اعمال UDCA شامل : افزایش حساسیت به انسولین کبدی - کاهش غلظت - TNF- α anti apoptotic effect - کاهش endoplasmic reticulum stress می شود که به همین دلیل باعث

انتخاب آن به عنوان ماده ی موثر برای درمان NASH می باشد (56). UDCA قابل ساخت در آزمایشگاه

نیز میباشد که با نامهای تجاری: falkBiliver- Coric- Deursil- Egyurso- Udiliv- Ursofote-

UrsoUrso san- Actigall-نامگذاری می شود (57).

ما در این مطالعه می خواهیم میزان تأثیر سیلی مارین و UDCA را در درمان کبد چرب به لحاظ تأثیر بر

روی مارکر التهابی CRP، ترانس آمیناز (ALT)، لیپید پروفایل (کلسترول و تری گلیسرید)، مقاومت به

انسولین , body weight, Homa index را در بیماران مبتلا به کبد چرب مقایسه کرده و تأثیر دو دارو

را بررسی کنیم.

یکی از راههای ارزیابی مقاومت به انسولین استفاده از ایندکس (Homeostasis Model

Assessment)HOMA می باشد، که به طریق زیر محاسبه می شود.

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Fasting Glucose (mmol/l)} \times \text{Fasting Insulin (microunit/ml)}}{22.5}$$

1-2 اهداف و فرضیات (OBJECTIVES & HYPOTHESIS)

هدف اصلی طرح: (GENERAL OBJECTIVES):

مقایسه ی UDCA (اورسوییل) با سیلی مارین در درمان کبد چرب

اهداف ویژه: (SPECIFIC OBJECTIVES)

1. مقایسه ی سطح ترانس آمیناز (ALT) در دریافت کنندگان UDCA و سیلی مارین
2. مقایسه ی سطح قند ناشتا (FBS) در دریافت کنندگان UDCA و سیلی مارین
3. مقایسه ی سطح لیپید پروفایل (TG,cholesterol) در دریافت کنندگان UDCA و سیلی مارین
4. مقایسه ی سطح مقاومت به انسولین در دریافت کنندگان UDCA و سیلی مارین
5. مقایسه ی سطح Homa index در دریافت کنندگان UDCA و سیلی مارین
6. مقایسه ی سطح CRP در دریافت کنندگان UDCA و سیلی مارین

1-3 فرضیات (HYPOTHESIS):

1. آیا تأثیر UDCA در درمان کبد چرب از نظر کاهش ترانس آمیناز (ALT) از سیلی مارین بیشتر است؟
2. آیا تأثیر UDCA در درمان کبد چرب از نظر کاهش قند ناشتا (FBS) از سیلی مارین بیشتر است؟

3. آیا تأثیر UDCA در درمان کبد چرب از نظر کاهش لیپید پروفایل (TG,cholesterol) از سیلی

مارین بیشتر است؟

4. آیا تأثیر UDCA در درمان کبد چرب از نظر کاهش مقاومت به انسولین از سیلی مارین بیشتر است؟

5. آیا تأثیر UDCA در درمان کبد چرب از نظر کاهش CRP از سیلی مارین بیشتر است؟

6. آیا تأثیر UDCA در درمان کبد چرب از نظر کاهش Homa index از سیلی مارین بیشتر

است؟

4-1 محدودیت های پژوهش:

1. عدم حضور و پیگیری بیماران

2. عدم انجام آزمایشات توسط بیماران

3. مراجعه به آزمایشگاهی غیر از آزمایشگاه مرجع

فصل دوم:

مروری بر متون

2-1 مروری بر مطالعات انجام شده:

1. حاجی آقا محمدی و همکارانش در سال 2012 مطالعه ای را به چاپ رساندند که بر روی 66 بیمار با NAFLD انجام گرفت تا اثر متفورمین، پیوگلیتازون و سیلیمارین را بر روی درمان این بیماری بررسی کنند. بیماران در سه گروه 22 نفره قرار گرفتند و متغیرهای وزن، FBS، پروفایل چربی، BMI، AST، ALT و سطح انسولین قبل و بعد از مداخله، بعد از هشت هفته پیگیری، اندازه گیری شدند. قبل از درمان تفاوت معناداری بین گروه ها در هیچ یک از متغیرها از جمله ایندکس Homeostasis Model Assessment (HOMA) برای مقاومت انسولین، وجود نداشت. بعد از درمان، یک کاهش معنی داری در میانگین میزان FBS، پروفایل لیپید، AST، ALT، سطح انسولین و ایندکس HOMA دیده شد. بیشترین کاهش FBS، TG، سطح انسولین سرم و HOMA مربوط به گروه پیوگلیتازون بود. بیشترین کاهش کلسترول در گروه متفورمین دیده شد و بیشترین کاهش ALT، AST در گروه سیلیمارین دیده شد. نتایج نشان دادند که تغییرات AST و ALT در گروه سیلیمارین بیشتر از گروه های دیگر بوده و تفاوت ها بین گروه سیلیمارین و متفورمین معنی دار بود (58).

2. زیانگ و همکارانش در مطالعه ای به صورت بازنگری سیستماتیک صورت گرفت 12 مقاله مورد بررسی قرار گرفتند که در این میان همگی به بررسی و مقایسه اثر UDCA با داروهای مختلف دیگر پرداخته بودند. این داروها به ترتیب شامل vitamin E, polyene silymarin, glycyrrhizin phosphatidylcholine, و tiopronin بودند که بین 3

تا 24 ماه استفاده شده بودند. در این مطالعات 5 مطالعه نشان دادند که UDCA به صورت مونو تراپی می تواند اثرات مفیدی بر کاهش آمینوترانسفراز ها و GGT داشته باشد. دو مطالعه نیز نشان دادند که UDCA به صورت مونوتراپی استئاتوره و فیروز را می تواند بهبود دهد. در مطالعاتی که UDCA به صورت ترکیبی استفاده شده بود این اثر مفید به طور چشمگیری افزایش یافته بود و نشان داده شد که استئاتوره و التهاب کاهش می باشد. در نهایت ایشان پیشنهاد نمودند که در درمان NASH از این دارو به صورت ترکیبی با دیگر دارو ها می توان استفاده کرد(59).

3. در مطالعه ای دیگر که در سال 2012 توسط Tsuchid و همکاران که برای بررسی تأثیر UDCA بر روی دیابت تیپ 2 انجام شد از موش KK-A(y) استفاده کردند. موش ها تحت رژیم غذایی پرچربی و درمان خوراکی با UDCA به میزان 3 دوز متفاوت 50-150-450 mg/kg که برای مدت 2-3 هفته قرار گرفتند. نتیجه به این صورت بوده است که UDCA باعث کاهش انسولین کبدی میشود اما روی انسولین محیطی تأثیری ندارد و همچنین میزان اسیدهای صفراوی- اسیدهای چرب و فسفولیپیدها مدفوع به میزان قابل ملاحظه ای افزایش میابد. در واقع ایشان چنین نتیجه گیری نمودند که UDCA می تواند هایپرلیپیدمی و هایپر انسولینمی را بهبود بخشد و لذا می تواند جزئی از درمان دیابت تیپ دو و استئاتوز کبدی باشد (60).

4. در مطالعه ای که در سال 2013 توسط Troisi G با همکاران بر روی 87 بیمار مسن 65-85 سال برای بررسی میزان شیوع استئاتوزیسدر بیماران با سندرم متابولیک انجام شد بیماران به مدت 6 ماه تحت درمان با UDCA (300-450 mg/kg) قرار گرفتند و مشاهده شد که تمامی بیماران دارای

سندرم متابولیک دچار استئاتوزیس هستند و هنگامی که با دارو تحت درمان قرار گرفتند در حدود نیمی از بیماران به میزان 75٪ کاهش پیدا کرده و میزان آنزیمهای ALT,AST,GGT نیز در طی 3 ماه کاهش قابل ملاحظه ای داشته است (61).

5. در مطالعه ای دیگر که در سال 2011 توسط Marschall HU و همکاران که برای بررسی تأثیر UDCA بر روی 40 بیماری که کاندید عمل جراحی برای درمان کبد چرب بودند و BMI>40 داشته اند به مدت 3 هفته مقدار دوز UDCA 20 mg/kg/day به بیماران داده شد و پس از 6 ماه پیگیری نتیجه بصورت کاهش BMI به میزان 10 kg/m² و افزایش حساسیت به انسولین و تحمل گلوکز گزارش شده است (62).

6. در مطالعه ای دیگر که در سال 2012 توسط Pietu F و همکاران در فرانسه برای بررسی میزان تأثیر UDCA و ویتامین E بر روی 101 بیمار بزرگسال که بر اساس پاتولوژی انجام شده دارای بیماری NASH بودند انجام شد. ایشان نشان دادند که اکثر بیماران می توانند به خوبی این دو دارو را تحمل کنند. همچنین میزان کاهش آنزیم های آمینوترانسفراز و GGT در گروه تحت درمان با داروهای ترکیبی معنادار بود. از 10 بیمار تحت بیوپسی مجدد 7 نفر بازگشت به وضعیت طبیعی داشتند و یک نفر تحت این درمان بدتر شده بود. در نهایت ایشان چنین نتیجه گرفتند که استفاده از درمان ترکیبی UDCA و Vitamin E می تواند اثر درمانی قابل ملاحظه ای را بر بیماران مبتلا به NASH داشته باشد. (63).

7. در مطالعه ای که در سال 2012 توسط Liechti F, Dufur JF برای بررسی درمان NASH انجام شد دوزهای مختلف UDCA (13-15 mg/kg/day – 25-35mg/kg/day) مورد استفاده قرار گرفت و در مقابل ل آن گروهی را که از پلاسبو استفاده میکردند مورد مطالعه قرار گرفت. نتیجه ی آزمایش به این صورت بوده است که تغییرات مشهودی در استفاده از UDCA در مقایسه با پلاسبو مشاهده نگردید (27).

فصل سوم:

مواد و روش‌ها

3-1 نوع پژوهش:

کار آزمایشی بالینی

3-2 جامعه پژوهش و روش نمونه گیری

بیماران مبتلا به کبد چرب که تا زمان مراجعه تحت درمان با دارویی قرار نداشتند و بیماری دیابت نداشتند و به درمانگاه گوارش بیمارستانهای بوعلی و ولایت مراجعه کرده بودند به صورت ساده در دو گروه 35 نفری وارد شده و تحت بررسی و درمان قرار گرفتند.

Sample Size For Comparing Two Means

Input Data

Confidence Interval (2-sided)	95%		
Power	80%		
Ratio of sample size (Group 2/Group 1)	1		
	Group 1	Group 2	Difference*
Mean	31.29	49	-17.71
Standard deviation	8	34	
Variance	64	1156	
Sample size of Group 1	31		
Sample size of Group 2	31		
Total sample size	62		

*Difference between the means

تعداد 31 نفر در فرمول محاسبه شده که با احتمال افت نمونه ها در حدود 20٪ تعداد به حدود 35 نفر در هر گروه خواهد رسید(29)

3-3 ابزار و روش گردآوری اطلاعات:

در این مطالعه افراد مورد بررسی از میان مراجعه کنندگان در تاریخ 94/6/1 الی 94/12/24 به 2 بیمارستان ولایت و بیمارستان بوعلی شهر قزوین انتخاب شدند. معیار ورود به مطالعه تایید سونوگرافی و اختلال در انزیم های کبدی می باشد و معیار خروج از مطالعه سابقه ی مصرف الکل، سابقه ی مصرف داروهای هپاتوتوکسیک، وجود بیماری هپاتیت ویروسی، اختلالات متابولیک کبدی و دیابت تعیین شده است. سپس 70 بیمار که به روش تصادفی ساده (روش پاکت های بسته و انتخاب کارت رنگی) به 2 گروه 35 نفره تقسیم شدند. ابتدا پارامترهای Alt, FBS, Lipid profile, CRP, SERUM INSULIN در بیماران مذکور اندازه گیری شد و سپس گروه اول با قرص اورسوییل 300 میلی گرم 2 بار در روز و گروه دوم با قرص سیلی مارین 140 میلی گرم 2 بار در روز به مدت 4 هفته در منزل تحت درمان قرار گرفتند. پس از اتمام درمان هر یک از پارامتر های مذکور مجدد در بیماران اندازه گیری و با مقادیر پایه مقایسه شد. کلیه ی داده های جمع اوری شده در پرسشنامه ثبت گردید و وارد نرم افزار Spss19 شد. سطح معنی داری، کم تر از 5 درصد در نظر گرفته شد.

3-4 روش تجزیه و تحلیل داده ها:

آنالیز داده ها با بکار گیری از مونهای کای دو، تی استیودنت با سطح معنی داری کمتر از 0.05 انجام شد.

3-5 ملاحظات اخلاقی :

این مطالعه پس از اخذ کد اخلاق از معاونت پژوهشی دانشگاه و با اجازه و همکاری ریاست بیمارستان های ولایت و بو علی و پس از اخذ رضایت شخصی از بیماران اجرا گردید. افرادی که حاضر به همکاری در مطالعه نبودند یا در طی بررسی مطالعه را ترک یا مراجعه نداشتند از مطالعه حذف شدند. لازم به ذکر است به کلیه افراد بیمار تضمین داده شد که کلیه داده ها محرمانه تلقی شده و به صورت کلی بیان خواهند شد و در صورت اشاره موردی بدون ذکر نام خواهد بود.

فصل چهارم:

نتایج و یافته‌ها

1-4- یافته های پژوهش:

در این مطالعه در مجموع 70 نفر وارد مطالعه شدند که در دو گروه 35 نفری مورد بررسی قرار گرفتند.

جدول 1-4. توزیع فراوانی افراد در دو گروه بر اساس جنسیت		
UDCA	Livergol	
17 (48/6 %)	18 (51/4 %)	مرد
18 (51/4 %)	17 (48/6 %)	زن

توزیع فراوانی افراد در دو گروه مورد بررسی در بیماران در جدول 1-4 نشان داده شده است. که بر اساس آنالیز کای دو تفاوت آماری معناداری بین گروه ها وجود نداشت.

همچنین در خصوص سن بیماران شرکت کننده و قد ایشان نیز داده ها در جدول 2-4 خلاصه شده اند. همان گونه که مشاهده می شود در گروه بیماران تحت درمان با لیورگل میانگین سنی و قد افراد به ترتیب $52/14 \pm 11/30$ و $160 \pm 20/61$ بود. این دو متغیر در گروه تحت درمان با UDCA نیز به ترتیب $48/51 \pm 13/02$ و $163 \pm 10/90$ بود. در بررسی و مقایسه دو گروه با توجه به تست **Independent Samples Test** نه سن افراد در دو گروه و نه قد ایشان در دو گروه تحت درمان به UDCA و Livergol تفاوت آماری معنادار نداشتند.

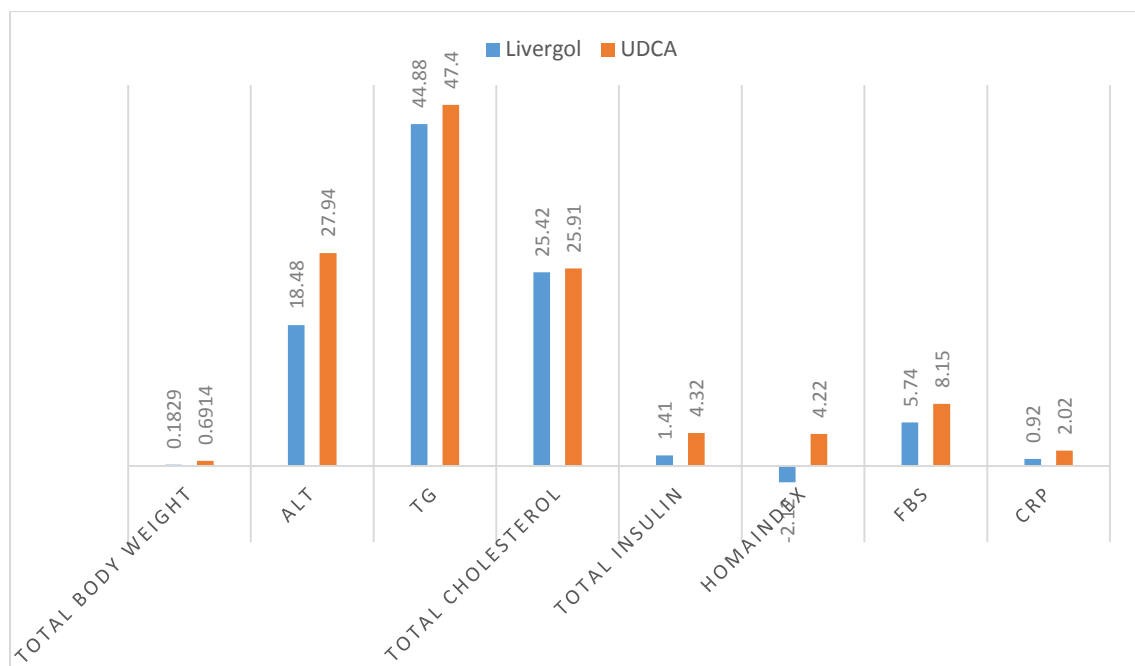
جدول 2-4. مقایسه میانگین قد و سن در دو گروه		
میانگین \pm انحراف معیار		
$52/14 \pm 11/30$	Livergol	سن
$48/51 \pm 13/02$	UDCA	
$160 \pm 20/61$	Livergol	قد
$163 \pm 10/90$	UDCA	

در مقایسه فاکتور های مورد بررسی قبل از اعمال داروها در دو گروه مشاهده شد که بین موارد وزن کلی بدن، ALT، تری گلیسرید، کلسترول تام، انسولین، شاخص HOMA و قند خون ناشتای دو گروه تفاوت آماری معناداری بر اساس آزمون تی تست غیر وابسته وجود نداشته است. ولی این موضوع در خصوص پروتئین واکنشی C صادق نبود. در میانگین سطح کمی CRP در دو گروه سیلی مارین و UDCA به ترتیب $5/07 \pm 1/74$ و $6/30 \pm 2/89$ بود که از نظر آماری اختلاف معنادار بود ($P \text{ value} = 0.036$). جدول 3-4 به طور خلاصه یافته ها را نمایش می دهد.

جدول 3-4. مقایسه میانگین ها قبل از درمان در دو گروه			
P. Value	میانگین \pm انحراف معیار		
0/810	$75/73 \pm 12/75$ $74/96 \pm 13/84$	Livergol UDCA	وزن کل بدن
0/533	$76/54 \pm 15/80$ $78/94 \pm 16/23$	Livergol UDCA	ALT
0/454	$226/94 \pm 53/82$ $238/09 \pm 69/08$	Livergol UDCA	تری گلیسرید
0/952	$226/63 \pm 33/78$ $226/11 \pm 37/48$	Livergol UDCA	کلسترول
0/634	$16/70 \pm 5/66$ $17/45 \pm 6/95$	Livergol UDCA	انسولین
0/096	$13/07 \pm 53/08$ $33/16 \pm 46/07$	Livergol UDCA	HOMA index
0/276	$100/51 \pm 9/33$ $87/27 \pm 70/18$	Livergol UDCA	FBS
0/036	$5/08 \pm 1/74$ $6/30 \pm 2/90$	Livergol UDCA	CRP

جدول 4-5. میانگین تفاوت اندازه متغیرها قبل و بعد از درمان در دو گروه			
P. Value	میانگین \pm انحراف معیار		
0/234	$0/18 \pm 1/82$ $0/69 \pm 1/71$	Livergol UDCA	وزن کل بدن
0/029	$18/48 \pm 17/46$ $27/94 \pm 17/89$	Livergol UDCA	ALT
0/837	$44/88 \pm 57/62$ $47/40 \pm 43/27$	Livergol UDCA	تری گلیسیرید
0/959	$25/42 \pm 47/35$ $25/91 \pm 28/95$	Livergol UDCA	کلسترول
0/001	$1/41 \pm 2/82$ $4/32 \pm 3/92$	Livergol UDCA	انسولین
0/029	$-2/12 \pm 16/00$ $4/22 \pm 5/05$	Livergol UDCA	HOMA index
0/172	$5/74 \pm 7/87$ $8/15 \pm 6/70$	Livergol UDCA	FBS
0/008	$0/92 \pm 1/09$ $2/02 \pm 2/09$	Livergol UDCA	CRP

همانگونه که در جدول فوق مشاهده می شود در داده های ثبت شده پس از تجویز دارو ها در سطح ALT، انسولین، شاخص HOMA و میزان CRP تفاوت معنادار در دو گروه مورد بررسی مشاهده شد. که در تمامی موارد میزان فاکتور معرفی شده در گروه UDCA بالاتر از گروه تحت درمان با Livergol بود. در واقع UDCA توانست میزان بیشتری از سطح سرمی ALT، انسولین، شاخص HOMA و CRP را نسبت به قبل درمان بهبود بخشد و این موضوع از نظر آماری معنادار بود.

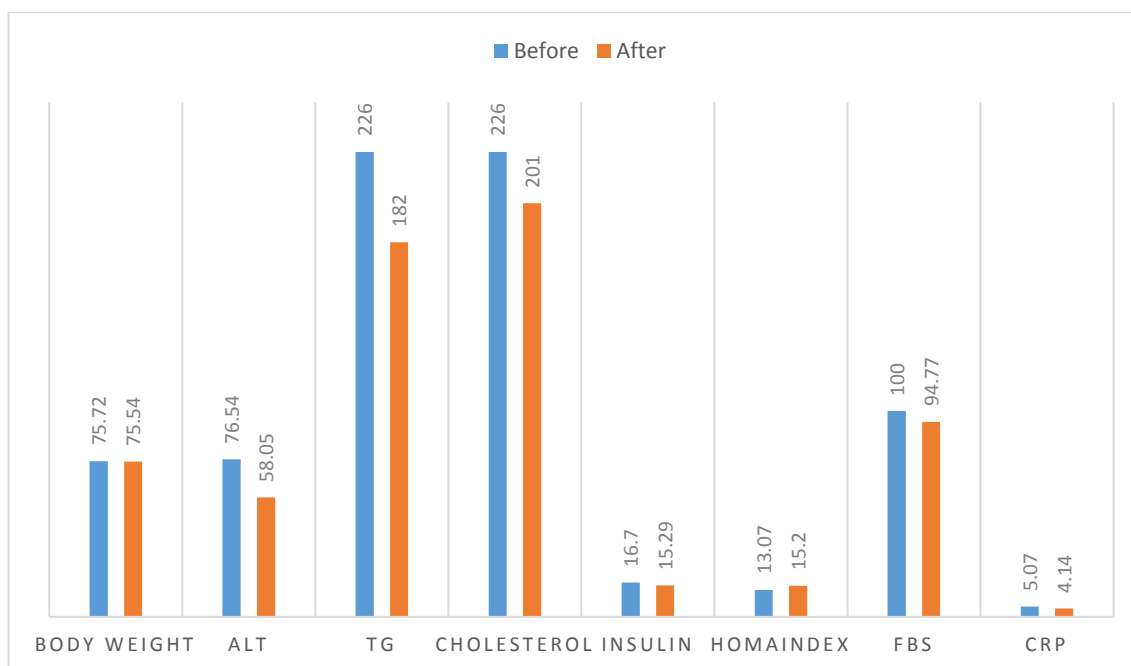


نمودار 4-1. میانگین تفاوت اندازه ها قبل و بعد از درمان در دو گروه

در زیر مقایسه فاکتورهای مورد بررسی در این مطالعه در گروه بیماران تحت درمان با داروی Livergol نشان داده شده است.

جدول 4-6: مقایسه فاکتورهای مورد بررسی قبل و بعد از درمان با سیلی مارین			
P. Value	میانگین \pm انحراف معیار		
0/557	75/72 \pm 12/74	قبل	وزن کل بدن
	75/54 \pm 11/93	بعد	
0/000	76/54 \pm 15/80	قبل	ALT
	58/05 \pm 14/87	بعد	
0/003	226 \pm 53/82	قبل	تری گلیسرید
	182 \pm 63/03	بعد	
0/006	226 \pm 33/77	قبل	کلسترول
	201 \pm 46/19	بعد	
0/06	16/70 \pm 5/99	قبل	انسولین
	15/29 \pm 6/30	بعد	
0/438	13/07 \pm 53/07	قبل	HOMA index
	15/20 \pm 54/42	بعد	
0/000	100 \pm 9/32	قبل	FBS
	94/77 \pm 13/14	بعد	
0/000	5/07 \pm 1/74	قبل	CRP
	4/14 \pm 1/25	بعد	

همانگونه که مشاهده می شود Livergol توانست میزان سطح سرمی ALT، تری گلیسرید، کلسترول، قند خون ناشتا و CRP را به طور معناداری کاهش داد ولی بر میزان وزن بدن، شاخص HOMA و انسولین اثری نداشت.

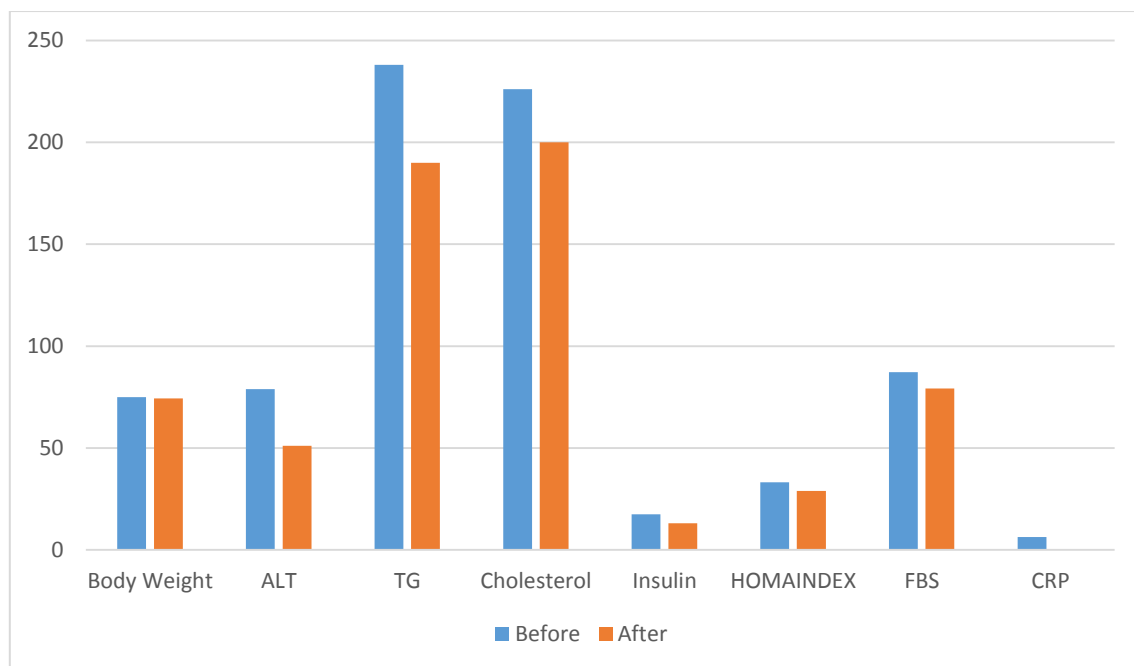


نمودار 2-4. مقایسه فاکتورهای مورد بررسی قبل و بعد از درمان با سیلی مارین

در جدول زیر نیز مشابه جدول فوق فاکتورهای مورد بررسی قبل از درمان و بعد از درمان را در گروه دوم تحت درمان با UDCA بر اساس آزمون Paired Samples نشان می دهد.

جدول 4-7: مقایسه فاکتورهای مورد بررسی قبل و بعد از درمان با UDCA			
P. Value	میانگین \pm انحراف معیار		
0/023	74/95 \pm 13/84	قبل	وزن کل بدن
	74/26 \pm 13/17	بعد	
0/0001	78/94 \pm 16/22	قبل	ALT
	51/00 \pm 15/82	بعد	
0/0001	238 \pm 69/07	قبل	تری گلیسیرید
	190 \pm 53/71	بعد	
0/0001	226 \pm 37/48	قبل	کلسترول
	200 \pm 30/77	بعد	
0/0001	17/45 \pm 6/95	قبل	انسولین
	13/13 \pm 7/11	بعد	
0/0001	33/15 \pm 46/07	قبل	HOMA index
	28/93 \pm 41/89	بعد	
0/0001	87/27 \pm 70/18	قبل	FBS
	79/12 \pm 68/73	بعد	
0/0001	6/30 \pm 2/89	قبل	CRP
	4/27 \pm 1/84	بعد	

بر اساس این یافته ها مشاهده شد که در سیر بررسی انجام شده بیماران تحت درمان با UDCA در تمامی موارد مورد ارزیابی نسبت به قبل از شروع درمان بهبودی نشان دادند. در واقع سطح ALT کاهش یافت. هایپرلیپیدمی کاهش یافت. قند خون ناشتا و CRP نیز واضحاً کاهش یافتند. نمره شاخص HOMA نیز کاهش یافت. از ظرفی اگرچه میزان کاهش وزن در حد 0/7 کیلوگرم بود ولی از نظر آماری این اختلاف معنادار بود.



نمودار 3-4. مقایسه فاکتورهای مورد بررسی قبل و بعد از درمان با UDCA

فصل پنجم :

بحث و نتیجه گیری کلی و

پیشنهادهات

5-1 بحث و تفسیر نتایج:

برای اولین بار حدود 40 سال پیش پیشرفت بیماری کبدی به سوی سیروز در افراد چاق با مصرف کم الکل در مطالعات اشاره شده است (64). بیماری کبد چرب غیر الکلی (NAFLD) بیماری نسبتاً شایع است. (65) امروزه NAFLD را بخشی از سندرم متابولیک می دانند که کبد را درگیر می کند و یک عامل خطر غیر وابسته برای CVD (بیماری های قلبی-عروقی) است (66). گزارشات متعددی ارتباط بین NAFLD و دیس لیپیدمی، فشار خون بالا و دیابت را نیز بیان می کنند (67). شناخت فرایند پاتوژنز NAFLD ارتباط قوی با مقاومت به انسولین و رسوب TG (تری گلیسرید) در هپاتوسیت ها را مطرح می کند (66). تاکنون هیچ درمان دارویی یا جراحی جهت درمان NAFLD تأیید نشده است. موارد پیشنهادی در درمان شامل تغییر سبک زندگی جهت کاهش وزن، درمان دارویی که شامل دارو های کاهش دهنده وزن، عوامل خوراکی کاهش دهنده قند خون و درمان های دارویی شامل Statin ها، ویتامین E و آنتی اکسیدان ها است و جراحی (64). با این وجود تاکنون درمان دارویی مناسب خاصی، در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی به طور عمومی پذیرفته نشده است.

در مطالعه ما 70 نفر تحت بررسی قرار گرفتند که در دو گروه مجزا تحت درمان با سیلی مارین یا همان Livergol و اورسودکسی کولیک اسید (UCDA) قرار گرفتند. در بررسی دو گروه از نظر توزیع جنسی و سن و قد بیماران تفاوت معناداری وجود نداشت. در مطالعات نشان داده شده است که NAFLD افراد را در هر سنی و نژادی درگیر می کند (66). در واقع بیماری کبد چرب یک بیماری فراگیر در تمامی جنسیت ها و سنین می باشد (68). البته در مطالعه ما بین وزن بیماران قبل از شروع درمان در دو گروه نیز تفاوت آماری معناداری وجود نداشت. این موضوع بر قدرت این مطالعه می افزاید.

ما نشان دادیم که سطح سرمی انسولین نیز در گروه UDCA کاهش یافته بود و این موضوع از نظر آماری معنادار بود. از طرفی میزان FBS یا همان قند ناشتا نیز در بیماران تحت درمان با UDCA بیشتر کاهش یافته بود ولی این تفاوت از نظر آماری معنادار نبود.

در نهایت میزان CRP اگر چه به دنبال درمان تفاوت معناداری در دو گروه نداشت ولی به طور معناداری در گروه تحت درمان UDCA کاهش یافته بود.

در گروه تحت درمان به Livergol مشاهده شد که این دارو نسبت به قبل از درمان می تواند به طور معناداری ALT، تری گلیسرید، کلسترول، قند ناشتا و CRP را کاهش دهد. همچنین قابل ذکر است که سیلی مارین کاهش وزن معنادار و تغییر در شاخص HOMA نتوانست ایجاد کند. پیش از این در مطالعه ای که دکتر حاج آقا محمدی و همکارانش بر روی 66 بیمار با NAFLD انجام دادند به بررسی اثر متفورمین، پیوگلیتازون و سیلیمارین را بر روی درمان این بیماری پرداختند و تقریباً فاکتورهای مشابهی را ارزیابی نمودند. در این مطالعه بیماران در سه گروه 22 نفره قرار گرفتند و متغیرهای وزن، FBS، پروفایل چربی، BMI، AST، ALT و سطح انسولین قبل و بعد از مداخله، بعد از هشت هفته پیگیری، اندازه گیری شدند. قبل از درمان تفاوت معناداری بین گروه ها در هیچ یک از متغیرها از جمله ایندکس Homeostasis Model Assessment (HOMA) برای مقاومت انسولین، وجود نداشت. بعد از درمان، یک کاهش معنی داری در میانگین میزان FBS، پروفایل لیپید، ALT، AST، سطح انسولین و ایندکس HOMA دیده شد. بیشترین کاهش FBS، TG، سطح انسولین سرم و HOMA مربوط به گروه پیوگلیتازون بود. بیشترین کاهش کلسترول در گروه متفورمین دیده شد و بیشترین کاهش ALT، AST در گروه سیلیمارین دیده شد. نتایج نشان دادند که تغییرات ALT و AST در گروه سیلیمارین بیشتر از گروه های دیگر بوده و تفاوت ها بین گروه سیلیمارین و متفورمین معنی دار بود. لازم به ذکر است که در این مطالعه نیز تغییری در میزان وزن

بدن، قند ناشتا و پروفایل لیپیدی به دنبال سیلی مارین دیده نشد. (58). موزس و همکارانش به دنبال یافتن چگونگی اثر سیلی مارین بر روی سلول های کبدی دچار آسیب در بیماری هپاتیت الکلی بودند. ایشان در مطالعه خود بیان نمودند که اثرات آنتی اکسیدانی، آنتی پراکسیداسیونی احتمالاً فاکتورهای مهم در اثر محافظ کبدی توسط سیلی مارین هستند (69).

این موضوع در خصوص UDCA نیز صادق بود با این تفاوت که داروی UDCA سبب کاهش انسولین و شاخص HOMA نیز شده بود. متأسفانه کمتر مطالعه ای به طور همزمان به مقایسه اثر این دو دارو پرداخته اند.

در اینجا لازم می دانم اشاره ای به ماهیت UDCA داشته باشیم. اورسودکسی کولیک اسید (UCDA) یک اسید صفراوی ثانویه است که 0.1-3٪ اسید صفراوی را در انسان تشکیل می دهد. اثر مثبت اورسودکسی کولیک اسید در ترمیم به دنبال برش کبدی گزارش شده است، اما مکانیسم دقیق آن ناشناخته است. پیشنهاد شده است که این اثر یک اثر سرکوب کننده ایمنی از قبیل مهار فعالیت سلول های کشنده ی طبیعی است و این اثر اورسودکسی کولیک اسید می تواند از طریق واگوتومی شاخه ی کبدی بلوکه شود. به علاوه اورسودکسی کولیک اسید به عنوان عامل دارویی در بیماری کبد چرب استفاده شده است. در بیماری کبد چرب، حساسیت هپاتوسیت ها به اسید های صفراوی آبرز افزایش می یابد و این اسید های صفراوی در استرس اکسیداتیو شرکت می کنند. اورسودکسی کولیک اسید این اثر را از طریق خواص آبدوست خود کاهش می می دهد (70). همچنین پیش از این نیز در مطالعه ای که توسط تی سوچیدا و همکارانش که برای بررسی تأثیر UDCA بر روی دیابت تیپ 2 انجام شد اشاره کرد که UDCA باعث کاهش انسولین کبدی میشود اما روی انسولین محیطی تأثیری ندارد و همچنین میزان اسیدهای صفراوی- اسیدهای چرب و فسفولیپیدها مدفوع را به میزان قابل ملاحظه ای افزایش می دهد. در واقع ایشان چنین نتیجه گیری نمودند

که UDCA می تواند هایپرلیپیدمی و هایپر انسولینمی را بهبود بخشد و لذا می تواند جزئی از درمان دیابت تیپ دو و استئاتوز کبدی همزمان باشد (60). این یافته با نتیجه مطالعه ما در خصوص کاهش شاخص HOMA، کاهش انسولین و قند ناشتا در گروه دریافت کننده UDCA همخوانی دارد. در واقع با بیان این موضوع و این حقیقت که پاتولوژی عارضه کبد چرب بر اساس مقاومت به انسولین و افزایش تری گلیسرید و همچنین واکنش های التهابی می باشد، در تئوری به خوبی با نتایج عملی مطالعه ما همخوانی دارد. همانطور که در بالا اشاره شد، ترویزی و همکارانش نیز در سال 2013 مطالعه ای را منتشر نمودند که به بررسی اثر UDCA بر روی بیماران دارای سندروم متابولیک و استئاتوز غیر الکلی در سنین بالا بودند پرداخته است. همسو با مطالعه ما نیز ایشان دریافتند که UDCA می تواند اثرات مفیدی بر روی آنزیم های کبدی و پروفایل لیپیدی داشته باشد. همچنین ایشان نیز دریافتند که این دارو می تواند اثرات مفیدی بر روی قند خون و حساسیت به انسولین داشته باشد (61). زیانگ و همکارانش در مطالعه ای به صورت بازنگری سیستماتیک صورت گرفت 12 مقاله مورد بررسی قرار گرفتند که در این میان همگی به بررسی و مقایسه اثر UDCA با داروهای مختلف دیگر پرداخته بودند. این داروها به ترتیب شامل vitamin E, silymarin, glycyrrhizin polyene phosphatidylcholine, و tiopronin بودند که بین 3 تا 24 ماه استفاده شده بودند. در این مطالعات 5 مطالعه نشان دادند که UDCA به صورت مونو تراپی می تواند اثرات مفیدی بر کاهش آمینوترانسفراز ها و GGT داشته باشد. دو مطالعه نیز نشان دادند که UDCA به صورت مونوتراپی استئاتوز و فیروز را می تواند بهبود دهد. در مطالعاتی که UDCA به صورت ترکیبی استفاده شده بود این اثر مفید به طور چشمگیری افزایش یافته بود و نشان داده شد که استئاتوز و التهاب کاهش می باشد. در نهایت ایشان پیشنهاد نمودند که در درمان NASH از این دارو به صورت ترکیبی با دیگر دارو ها می توان استفاده کرد (59). اخیراً مطالعه این منتشر شده است که به بررسی پاتوفیزیولوژی اثر بخشی سیلی مارین و UDCA پرداخته است. در این مطالعه هسیانگ و همکارانش به بررسی ژن های بیان شده در

سلول های HepG2 پرداخته اند تحت اثر این داروها. ایشان بیان نمودند که بر اساس داده های ایشان سیلی مارین و UDCA بیان ژن هایی را که با آپوپتوز و استرس اکسیداتیو در سلول HepG2 مرتبط است را تنظیم می کنند. و بیان این ژن ها با اثرات محافظتی کبدی احتمالاً به علت کاهش فعالیت NF-KappaB می باشد (71). البته پیش از این مطالعات مختلفی بررسی این دو دارو را بر روی بیماری های کبدی - صفراوی انجام داده اند که در همه موارد اثر بخشی این دو دارو مشاهده شده است (72-74).

2-4 کاربرد یافته ها:

مطالعه ما نشان داد که اختلاف میانگین داده ها قبل و بعد درمان در برخی فاکتور ها بین دو گروه متفاوت بوده است. میزان ALT در گروه تحت درمان با سیلی مارین کاهش کمتری یافته بود و در واقع UDCA توانست بود به طور میانگین سطح ALT را بیشتر بهبود بخشد. در هر دو گروه در مطالعه ما، میزان سرمی تری گلیسیرید کاهش یافته بود و بین دو گروه اختلاف معناداری وجود نداشت؛ اگرچه که UDCA میزان بیشتری کاهش داده بود. این یافته در خصوص میزان کلسترول تام نیز صادق بود. ما نشان دادیم که در گروه تحت درمان با UDCA انسولین کاهش یافته بود و این موضوع از نظر آماری معنادار بود. از طرفی میزان FBS یا همان قند ناشتا نیز در هر دو گروه کاهش داشت ولی بیماران تحت درمان با UDCA بیشتر پایین آمده بود ولی این تفاوت از نظر آماری معنادار نبود. در نهایت میزان CRP اگر چه به دنبال درمان تفاوت معناداری در دو گروه نداشت ولی به طور معناداری در گروه تحت درمان UDCA به طور معناداری بیشتر کاهش یافته بود.

در گروه تحت درمان به Livergol مشاهده شد که این دارو نسبت به قبل از درمان می تواند به طور معناداری ALT، تری گلیسرید، کلسترول، قند ناشتا و CRP را کاهش دهد. همچنین قابل ذکر است که سیلی مارین کاهش وزن کاهش انسولین و شاخص HOMA معنادار نتوانست ایجاد کند. این موضوع در خصوص UDCA نیز صادق بود با این تفاوت که داروی UDCA سبب کاهش وزن و کاهش انسولین و شاخص HOMA نیز شده بود.

نهایتاً ما نشان دادیم که هر دو داروی سیلی مارین و UDCA می توانند در درمان کبد چرب غیر الکلی به کار بروند ولی میزان اثر بخشی UDCA در زمینه کاهش همزمان قند خون و انسولین بیشتر است و این موضوع می تواند استفاده این دارو را به صورت تک درمانی در این بیماری مرقون به صرفه تر نماید.

3-5 پیشنهادات:

با توجه به حجم نمونه کم این مطالعه توصیه می گردد در مطالعات آتی حجم نمونه بیشتری را جهت بررسی دقیق تر التهاب نمایند.

در این مطالعه معیار ارزیابی بیماران یافته های سرولوژیک بودند که در صورت امکان در مطالعات آتی می بایست استفاده از بیوپسی و بررسی بافت شناسی و پاتولوژی هپاتوسیت ها را در نظر گرفت. همچنین در این مطالعه گروه شاهدهی که تحت درمان با پلاسبو باشند وجود نداشت و همچنین میزان فعالیت بدنی بیماران ارزیابی نشد و تغییر سبک زندگی بررسی نشد. در نهایت استفاده از درمان ترکیبی به عنوان پیشنهاد در مطالعات آتی می بایست مد نظر باشد.

- .1 Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clinic proceedings. 1980 Jul;55(7):434-8.
- .2 Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. Hepatology. 2003 May;37(5):1202-19.
- .3 Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Croce LS, Brandi G, Sasso F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. Annals of internal medicine. 2000 Jan 18;132(2):112-7.
- .4 Jamali R, Pourshams A, Amini S, Deyhim MR, Rezvan H, Malekzadeh R. The upper normal limit of serum alanine aminotransferase in Golestan Province, northeast Iran. Archives of Iranian medicine. 2008 Nov;11(6):602-7.
- .5 Jamali R, Khonsari M, Merat S, Khoshnia M, Jafari E, Bahram Kalhori A, et al. Persistent alanine aminotransferase elevation among the general Iranian population: prevalence and causes. World journal of gastroenterology. 2008 May 14;14(18):2867-71.
- .6 Chitturi S, Farrell GC, George J. Non-alcoholic steatohepatitis in the Asia-Pacific region: future shock? Journal of gastroenterology and hepatology. 2004 Apr;19(4):368-74.
- .7 Naghavi M. Etiology of death in 18 provinces of Iran in year 2001. Tehran: Ministry of Health and Medical Education IR Iran. 2003:21.
- .8 Stranges S, Dorn JM, Muti P, Freudenheim JL, Farinaro E, Russell M, et al. Body fat distribution, relative weight, and liver enzyme levels: a population-based study. Hepatology. 2004 Mar;39(3):754-63.
- .9 Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. Hepatology. 2003 Apr;37(4):917-23.

- .10 Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology*. 1998 Apr;114(4):842-5.
- .11 Schmitz-Peiffer C. Signalling aspects of insulin resistance in skeletal muscle: mechanisms induced by lipid oversupply. *Cellular signalling*. 2000 Oct;12(9-10):583-94.
- .12 Marrero JA, Fontana RJ, Su GL, Conjeevaram HS, Emick DM, Lok AS. NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatology*. 2002 Dec;36(6):1349-54.
- .13 Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Human pathology*. 1989 Jun;20(6):594-8.
- .14 Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology*. 1994 Oct;107(4):1103-9.
- .15 Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology*. 1990 Jan;11(1):74-80.
- .16 Harrison SA, Torgerson S, Hayashi PH. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a clinical histopathological study. *The American journal of gastroenterology*. 2003 Sep;98(9):2042-7.
- .17 Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*. 1999 Jun;116(6):1413-9.
- .18 Karpitskaya Y, Novak CB, Mackinnon SE. Prevalence of smoking, obesity, diabetes mellitus, and thyroid disease in patients with carpal tunnel syndrome. *Annals of plastic surgery*. 2002 Mar;48(3):269-73.
- .19 Hui JM, Kench JG, Chitturi S, Sud A, Farrell GC, Byth K, et al. Long-term outcomes of cirrhosis in nonalcoholic steatohepatitis compared with hepatitis C. *Hepatology*. 2003 Aug;38(2):420-7.

- .20 Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology*. 2001 Jul;121(1):91-100.
- .21 Tsang SW, Ng WF, Wu BP, Chow DA, Li ET, Wong TC. Predictors of fibrosis in Asian patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2006 Jan;21(1 Pt 1):116-21.
- .22 Ratzliff V, Giral P, Charlotte F, Bruckert E, Thibault V, Theodorou I, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology*. 2000 Jun;118(6):1117-23.
- .23 Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 1999 Dec;30(6):1356-62.
- .24 Bugianesi E, Manzini P, D'Antico S, Vanni E, Longo F, Leone N, et al. Relative contribution of iron burden, HFE mutations, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology*. 2004 Jan;39(1):179-87.
- .25 Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002 Sep;123(3):745-50.
- .26 Hickman IJ, Jonsson JR, Prins JB, Ash S, Purdie DM, Clouston AD, et al. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. *Gut*. 2004 Mar;53(3):413-9.
- .27 Knobler H, Schattner A, Zhornicki T, Malnick SD, Keter D, Sokolovskaya N, et al. Fatty liver--an additional and treatable feature of the insulin resistance syndrome. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 1999 Feb;92(2):73-9.
- .28 Kugelmas M, Hill DB, Vivian B, Marsano L, McClain CJ. Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E. *Hepatology*. 2003 Aug;38(2):413-9.

- .29 Luyckx FH, Lefebvre PJ, Scheen AJ. Non-alcoholic steatohepatitis: association with obesity and insulin resistance, and influence of weight loss. *Diabetes & metabolism*. 2000 Apr;26(2):98-106.
- .30 Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K, Makino I, Terano A. Plasma transforming growth factor-beta1 level and efficacy of alpha-tocopherol in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2001 Oct;15(10):1667-72.
- .31 Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2003 Nov;98(11):2485-90.
- .32 Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *The Journal of pediatrics*. 2000 Jun;136(6):734-8.
- .33 Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet*. 2001 Sep 15;358(9285):893-4.
- .34 Nair S, Diehl AM, Wiseman M, Farr GH, Jr., Perrillo RP. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2004 Jul 1;20(1):23-8.
- .35 Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology*. 2003 Oct;38(4):1008-17.
- .36 Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, Freedman RJ, Soza A, Heller T, et al. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2004 Jan;39(1):188-96.
- .37 Caldwell SH, Hespenheide EE, Redick JA, Iezzoni JC, Battle EH, Sheppard BL. A pilot study of a thiazolidinedione, troglitazone, in nonalcoholic steatohepatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2001 Feb;96(2):519-25.

- .38 Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Journal of hepatology*. 1999 Aug;31(2):384.
- .39 Kiyici M, Gulden M, Gurel S, Nak SG ,Dolar E, Savci G, et al. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*. 2003 Dec;17(12):713-8.
- .40 Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ ,Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology*. 2004 Mar;39(3):770-8.
- .41 Longo DL, Fauci AS, Langford CA, Harrison TR. *Harrison's gastroenterology and hepatology*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2013.
- .42 Marignani M, Angeletti S. Nonalcoholic fatty liver disease. *The New England journal of medicine*. 2002 Sep 5;347(10):768-9; author reply -9.
- .43 Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini G, Brunello F, Carucci P, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2002 Jul;123(1):134-40.
- .44 Charlton M, Kasparova P, Weston S, Lindor K, Maor-Kendler Y, Wiesner RH, et al. Frequency of nonalcoholic steatohepatitis as a cause of advanced liver disease. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2001 .Jul;7(7):608-14.
- .45 Adams LA, Angulo P. Role of liver biopsy and serum markers of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Clinics in liver disease*. 2007 Feb;11(1):25-35, viii.
- .46 Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology*. 2006 Oct;44(4):865-73.
- .47 Ong JP, Younossi ZM. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. *Clinics in liver disease*. 2007 Feb;11(1):1-16 ,vii.

- .48 Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *Journal of hepatology*. 2010 Aug;53(2):372-84.
- .49 Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen RA, Sylvestre PB, Lindor KD. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *The American journal of gastroenterology*. 2001 Sep;96(9):2711-7.
- .50 Angulo P, Lindor KD. Treatment of nonalcoholic fatty liver: present and emerging therapies. *Seminars in liver disease*. 2001;21(1):81-8.
- .51 Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid 'mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders'. *Journal of hepatology*. 2001 Jul;35(1):134-46.
- .52 Ward A, Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Ursodeoxycholic acid: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs*. 1984 Feb;27(2):95-131.
- .53 Ishizaki K, Imada T, Tsurufuji M. Hepatoprotective bile acid 'ursodeoxycholic acid (UDCA)' Property and difference as bile acids. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2005 Oct;33(2):174-7.
- .54 Hofmann AF. Pharmacology of ursodeoxycholic acid, an enterohepatic drug. *Scandinavian journal of gastroenterology Supplement*. 1994;204:1-15.
- .55 Akare S, Jean-Louis S, Chen W, Wood DJ, Powell AA, Martinez JD. Ursodeoxycholic acid modulates histone acetylation and induces differentiation and senescence. *International journal of cancer*. 2006 Dec 15;119(12):2958-69.
- .56 Kotb MA. Molecular mechanisms of ursodeoxycholic acid toxicity & side effects: ursodeoxycholic acid freezes regeneration & induces hibernation mode. *International journal of molecular sciences*. 2012;13(7):8882-914.
- .57 Paediatric Formulary Committee (2008) British National Formulary for Children 2008. London: Pharmaceutical Press. p. 91. ISBN 0-85369-780-9.

- .58 Hajiaghamohammadi AA, Ziaee A, Oveisi S, Masroor H. Effects of metformin, pioglitazone, and silymarin treatment on non-alcoholic Fatty liver disease: a randomized controlled pilot study. *Hepat Mon.* 2012 Aug;12(8):e6099.
- .59 Xiang Z, Chen YP, Ma KF, Ye YF, Zheng L, Yang YD, et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol.* [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2013;13:140.
- .60 Tsuchida T, Shiraishi M, Ohta T, Sakai K, Ishii S. Ursodeoxycholic acid improves insulin sensitivity and hepatic steatosis by inducing the excretion of hepatic lipids in high-fat diet-fed KK-Ay mice. *Metabolism: clinical and experimental.* 2012 Jul;61(7):944-53.
- .61 Troisi G, Crisciotti F, Gianturco V, D'Ottavio E, Lo Iacono C, Formosa V, et al. The treatment with ursodeoxycholic acid in elderly patients affected by NAFLD and metabolic syndrome: a case-control study. *Clin Ter.* [Randomized Controlled Trial]. 2013 May-Jun;164(3):203-7.
- .62 Marschall HU, Wagner M, Zollner G, Fickert P, Lackner C, Thorell A, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of fatty liver disease and dyslipidemia in morbidly obese patients. *Dig Dis.* [Randomized Controlled Trial]. 2011;29(1):117-8.
- .63 Pietu F, Guillaud O, Walter T, Vallin M, Hervieu V, Scoazec JY, et al. Ursodeoxycholic acid with vitamin E in patients with nonalcoholic steatohepatitis: long-term results. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2012 Apr;36(2):146-55.
- .64 Preiss D, Sattar N. Non-alcoholic fatty liver disease: an overview of prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment considerations. *Clinical Science.* 2008;115:141-50.
- .65 Hajiaghamohammadi AA, Ziaee A, Samimi R. The efficacy of licorice root extract in decreasing transaminase activities in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled clinical trial. *Phytotherapy research : PTR.* 2012 Sep;26(9):1381-4.
- .66 Byrne CD, Olufadi R, Bruce KD, Cagampang FR, Ahmed MH. Metabolic disturbances in non-alcoholic fatty liver disease. *Clinical Science.* 2009;116:539–64.

- .67 Moller L, Stodkilde-Jorgensen H, Jensen FT, Jorgensen JOL. Fasting in healthy subjects is associated with intrahepatic accumulation of lipids as assessed by ¹H-magnetic resonance spectroscopy. *Clinical Science*. 2008;114:547–52.
- .68 Byrne CD, Olufadi R, Bruce KD, Cagampang FR, Ahmed MH. Metabolic disturbances in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Sci (Lond)*. 2009 Apr;116(7):539-64.
- .69 Muzes G, Deak G, Lang I, Nekam K, Niederland V, Feher J. [Effect of silimarin (Legalon) therapy on the antioxidant defense mechanism and lipid peroxidation in alcoholic liver disease (double blind protocol)]. *Orv Hetil. [Clinical Trial Controlled Clinical Trial]*. 1990 Apr 22;131(16):863-6.
- .70 Uzun MA, Koksall N, Aktas S, Gunerhan Y, Kadioglu H, Dursun N, et al. The effect of ursodeoxycholic acid on liver regeneration after partial hepatectomy in rats with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res*. 2009 Aug;39(8):814-21.
- .71 Hsiang CY, Lin LJ, Kao ST, Lo HY, Chou ST, Ho TY. Glycyrrhizin, silymarin, and ursodeoxycholic acid regulate a common hepatoprotective pathway in HepG2 cells. *Phytomedicine. [Research Support, Non-U.S. Gov't]*. 2015 Jul 15;22(7-8):777-68
- .72 Bettini R, Gorini M. [Use of ursodeoxycholic acid combined with silymarin in the treatment of chronic ethyl-toxic hepatopathy]. *Clin Ter*. 2002 Sep-Oct;153(5):305-7.
- .73 Angulo P, Patel T, Jorgensen RA, Therneau TM, Lindor KD. Silymarin in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with a suboptimal response to ursodeoxycholic acid. *Hepatology. [Clinical Trial]*. 2000 Nov;32(5):897-900.
- .74 Lirussi F, Okolicsanyi L. Cytoprotection in the nineties: experience with ursodeoxycholic acid and silymarin in chronic liver disease. *Acta Physiol Hung*. 1992;80(1-4):363-7.



Qazvin University of Medical Sciences
Medical School

Title: UDCA in comparison with Silymarin in treatment of fatty liver

Supervisor: Dr. Arash Mir Oliyayi

Advisors: Dr. Haj Agha Mohammadi, Dr. Zarfar, Dr. Samimi, Dr. Barikani

Author: Nazanin GHorbani

Abstract

Introduction and objectives: Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is prevalent hepatic disease which do not has any specific treatment until now. The aim of this study was to comparison two drug of sillimarin and UDCA.

Materials and methods: Patients with NAFLD was divided in two group which treated in first group by sillimarin 280 mg twice a day and in second group by UDCA 10 mg/kg for 4 weeks. We access ALT, FBS, Lipid Profile, Insulin resistance index (HOMA) and finally analyzed by SPSS.

Results: Patients treated with livergol had significant improvement in ALT, lipids, Serum Insulin and FBS and CRP. Although UDCA group also had such these result but also this drug resulted to weight lost and improvement of HOMA score.

Conclusion: We showed both drugs, sillimarin and UDCA can use for treatment of NAFLD but the efficacy of UDCA is more for reduction of blood suger and serum insulin.

Keywords: Nonalcoholic fatty liver disease, insulin resistance, UDCA, sillimarin



نمونه برگه اطلاع رسانی

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات

بهداشتی

درمانی استان قزوین

عنوان پژوهش: مقایسه UDCA با سیلی مارین در درمان کبد چرب

ما میخواهیم تاثیر یک دارو را بر روی روند درمان بیماری کبد چرب شما بررسی کنیم و با یک گروه دیگر از بیماران که تحت درمان با داروی دیگری هستند مقایسه و میزان اثربخشی دارو را تحلیل کنیم

ما شما را بر اساس اختلال آنزیمهای کبدی و نتیجه سونوگرافیتان که نشان دهنده وجود بیماری کبد چرب در شما میباشد انتخاب کردیم و شما را به دو گروه 35 نفره به صورت رندم تقسیم میکنیم و هر کدام از گروهها به مدت چهار هفته با داروی مورد نظر درمان خواهید شد.

حضور شما در این طرح تحقیقاتی کاملاً اختیاری است و هر زمان که بخواهید میتوانید انصراف دهید و انتخاب شما برای حضور در هر کدام از گروهها بصورت تصادفی است.

آدرس و شماره تماس پژوهشگر:

قزوین - بیمارستان ولایت - گروه داخلی - دکتر میراولیایی

33790620-028

عنوان پژوهش: مقایسه UDCA با سیلی مارین در درمان کبد چرب

شماره ثبت مطالعه در مرکز کارآزمایی بالینی ایران:.....

حضور شما در این طرح تحقیقاتی کاملاً اختیاری است و هر زمان که بخواهید میتوانید انصراف دهید و انتخاب شما برای حضور در هر کدام از گروهها بصورت تصادفی است.

اطلاعات بدست آمده از شما بصورت کاملاً محرمانه و بدون ذکر نام و یا مشخصات شما فقط مورد استفاده این طرح قرار میگیرد.

عوارض جانبی احتمالی پژوهش: ندارد

فوائد احتمالی پژوهش: درمان موثر بیماری کبد چرب

تجویز UDCA 300mg/BD در گروه اول و LIVERGOL 140mg در گروه دوم به مدت چهار هفته

اینجانب با آگاهی کامل و مطالعه برگه اطلاع رسانی، و همچنین آگاهی از این موضوع که کلیه مشخصات این مطالعه در سامانه مرکز کارآزمایی بالینی ایران به آدرس www.IRCT.IR قابل دسترس می باشد، تمایل خود را به عنوان یک فرد مورد مطالعه جهت شرکت در پژوهش مقایسه UDCA با سیلی مارین در درمان کبد چرب

به مدت یک ماه به سرپرستی خانم/ آقای دکتر نازنین قربانپان اعلام می دارم. و این موافقت مانع از اقدامات قانونی اینجانب در مقابل دانشگاه، بیمارستان، پژوهشگر و کارمندان در صورتی که عملی خلاف و غیر انسانی انجام شوند نخواهد شد.

آدرس، تلفن تماس، امضاء و اثر انگشت بیمار مورد مطالعه

نام و نام خانوادگی، امضاء و شماره تماس پژوهشگر که در صورت هرگونه مشکل یا عارضه احتمالی می توانید با وی تماس بگیرید:

قزوین - بیمارستان ولایت - گروه داخلی - دکتر میراویلی 028-33790620

آدرس و تلفن تماس کمیته اخلاق در پژوهش های زیست پزشکی دانشگاه:

آدرس: قزوین - بلوار باهنر - دانشگاه علوم پزشکی - معاونت پژوهشی دانشگاه - دفتر کارشناسان پژوهش.

تلفن: 028-33239256



Qazvin University of Medical Sciences
Medical School

Title:

UDCA in comparison with Silymarin in treatment of fatty liver

Supervisor: Dr. Arash Mir Oliyayi

Advisors:

Dr. Haj Agha Mohammadi

Dr. Zarfar

Dr. Samimi

Dr. Barikani

By: Nazanin GHorbani

Year:

Reg No.